

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 12 月 12 日 (12.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/098449 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 38/17, 38/00,
31/7008, 31/7012, 31/726, A61P 19/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/05465

(22) 国際出願日: 2002 年 6 月 3 日 (03.06.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-166673 2001 年 6 月 1 日 (01.06.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本ハム株式会社 (NIPPON MEAT PACKERS, INC.) [JP/JP];
〒541-0054 大阪府大阪市中央区南本町 3 丁目 6 番 1 4 号 Osaka (JP).

市 緑ヶ原 3 丁目 3 番 日本ハム株式会社 中央研究所内 Ibaraki (JP). 森松 文毅 (MORIMATSU, Fumiki) [JP/JP];
〒300-2646 茨城県つくば市 緑ヶ原 3 丁目 3 番 日本ハム株式会社 中央研究所内 Ibaraki (JP). 山田 良司 (YAMADA, Ryoji) [JP/JP]; 〒300-2646 茨城県つくば市 緑ヶ原 3 丁目 3 番 日本ハム株式会社 中央研究所内 Ibaraki (JP). 南 三郎 (MINAMI, Saburo) [JP/JP]; 〒689-1112 鳥取県鳥取市若葉台南 2 丁目 8-2 8 Tot-tori (JP).

(74) 代理人: 廣瀬 孝美 (HIROSE, Takayoshi); 〒530-0047 大阪府大阪市北区西天満 5 丁目 1 3 番 3 号 高橋ビル北 3 号館 6 階 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松本 貴之 (MATSUMOTO, Takashi) [JP/JP]; 〒300-2646 茨城県つくば市 緑ヶ原 3 丁目 3 番 日本ハム株式会社 中央研究所内 Ibaraki (JP). 藤田 浩太郎 (FUJITA, Koutaro) [JP/JP]; 〒300-2646 茨城県つくば市 緑ヶ原 3 丁目 3 番 日本ハム株式会社 中央研究所内 Ibaraki (JP). 田口 靖希 (TAGUCHI, Yasuki) [JP/JP]; 〒300-2646 茨城県つくば

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDIES FOR JOINT INJURY AND FUNCTIONAL FOODS

(54) 発明の名称: 関節傷害治療剤及び機能性食品

(57) Abstract: Oral remedies for joint injury and functional foods which contain at least one member selected from among collagen and collagen peptides and at least one member selected from among aminosugars, mucopolysaccharides and uronic acid. Using these remedies and functional foods, injuries of not only joint cartilages but also bones can be quickly healed.

(57) 要約:

本発明の経口関節傷害治療剤及び機能性食品は、コラーゲン及びコラーゲンペプチドから選ばれた少なくとも 1 種と、アミノ糖と、ムコ多糖類及びウロン酸から選ばれた少なくとも 1 種とを含有することからなる経口関節傷害治療剤及び機能性食品である。本発明によれば、関節の軟骨のみならず骨が受けた損傷をも速やかに治癒することができる。

WO 02/098449 A1

明 細 書

関節傷害治療剤及び機能性食品

5 技術分野

本発明は、経口関節傷害治療剤又は機能性食品に関する。より詳細には、治療が困難である関節の軟骨及び骨の損傷及び欠損の治療に使用され、通常より速やかに関節の軟骨及び骨を修復することのできる経口関節傷害治療剤又は機能性食品に関する。

10

背景技術

関節は、動物が運動を行う上で非常に重要な役割を果たしている。互いに真っ直ぐである骨同士は、その接合部分である関節部で自由な角度に折れ曲がることができる。この自由に折れ曲がり得る柔軟性を持った関節の存在することが、運動を行
15 う上で最も重要なことであり、骨と筋肉だけでは運動をすることはできない。膝関節、肩関節、肘関節、手首、足首などすべての関節はこのような機能を果たしている。

関節において、大切なのは軟骨である。軟骨は骨と共に生体の支持機構の役割を担っており、様々な形で全身に存在する。特に関節軟骨と呼ばれるものは骨の両端
20 部に存在しており、その基質としての特徴から硝子軟骨と呼ばれている。この表面は非常になめらかになっており、表面同士がうまく滑り合うことにより関節の動きを可能にしている。したがって、その一部が欠けたり、傷ついたりすると、運動の障害をもたらす。また軟骨は関節腔中に存在する関節液と共同で作用して、骨と骨との間のクッションになっている。このような作用がなければ、激しい運動や飛び
25 跳ねたりすることはできない。また、関節は軟骨や関節液から成る部分（以下軟骨部分という）と軟骨部分をしっかり支持する骨部分とから構成されており、体重や運動によって生じる衝撃などの力学的負荷に耐えることができる。関節が、このような機能を十分に発揮することによって、はじめて動物は運動をすることができる。

関節軟骨が欠損又は障害を受けた場合、グルコサミン塩を一切摂取せずにいると、
30 治りが非常に悪くなる、あるいは治りきらないといった状態に陥る。関節の軟骨は

昔から治癒が困難、又は治癒するまで非常に長い時間がかかるといわれてきた。

これに対して、グルコサミン塩を投与すると欠損部の軟骨が修復されることが報告されている（勝呂他、FOOD Style 21, Vol.4, No.6, p67-73（2000））。グルコサミン塩を一切与えなかった場合と比較すると、欠損部の修復は早くなり、軟骨又は繊維性の組織によって欠損部の間隙が埋められる。このようにグルコサミン塩を積極的に摂取することによって、欠損部の修復が早まる。しかし、関節は軟骨部分と骨部分とから成る構成体であって、グルコサミン塩は骨部分の修復には何らの効果を発揮しないから、関節の強度の修復効果という点では劣っている。これらの問題を回避するために加水分解コラーゲン蛋白質とグルコサミンからなる関節治療用の組成物も知られている（例えば、WO 98/44929）。しかし、その治療効果は十分でなく、より良い治療方法が求められていた。

関節の軟骨は、お互いのなめらかな表面で滑り合うことにより、また骨と骨との間のクッションになることにより、体のスムーズな動きを可能にしている。それゆえ関節の軟骨に何らかの傷害が生じた場合には、歩行障害を始めとする様々な運動障害が生じる。一方、軟骨自体は非常に治りにくく治癒に非常に長い期間がかかるか、又は完治しないことが知られている。

関節傷害は、軟骨が傷害を受けることによって生じる場合と、軟骨と共に骨自体が傷害を受けることによって生じる場合がある。

軟骨及び骨を含む関節部分に損傷を受けた場合でも、従来のようにグルコサミン塩のみを投与しては、欠損部は軟骨で埋められた状態でしか治癒しない。また、同様に関節の軟骨成分であるコンドロイチン硫酸のみを投与した場合も同じく、欠損部は軟骨で埋められた状態でしか治癒しない。すなわち物理的強度の低い状態、言い換えれば、不完全な状態の治癒しか得られない。例えば、修復された軟骨の部分に何らかの衝撃が加わると、当該部分は骨に支持されている軟骨から成る正常な部位よりも力学的負荷に対する耐性が弱いので破壊されてしまう。また、その破壊された断片は関節腔中に残存し、患者に非常な苦痛を与える。このような現象を防ぎ、関節の損傷を早期に回復させるためには、軟骨のみならず軟骨の下部の骨を速やかに修正し、関節の力学的な負荷に対する耐性（物理的強度）を速やかに正常レベルに修復させることが必要である。

30 本発明はこれらの問題を解決しようというものである。

本発明者らは、本課題の解決のために種々検討を重ねてきたところ、骨形成の主成分であり骨形成に寄与すると期待されるコラーゲン（又はコラーゲンペプチド）と軟骨の成分であるムコ多糖類の構成成分であるアミノ糖の一種で軟骨の修復に寄与するグルコサミン塩と同じく軟骨の構成成分であるグルコサミン以外を含むムコ多糖類及び／又はムコ多糖類の構成成分であるウロン酸を併用投与することによって、正常な量の骨と軟骨を形成させ、正常な強度と滑らかさを賦与し、関節の損傷を修復させることができることを見出して、本発明を完成した。

このように、本発明によれば、コラーゲン（又はコラーゲンペプチド）及びグルコサミン塩とムコ多糖類（又はウロン酸）の３成分の併用投与による相乗作用によって、これまで完全に近い状態には治癒しない、又は治癒に非常に長い時間がかかるとされていた関節の修復をより短い時間で可能にし、正常な関節の構造の回復を可能にする。

即ち、本発明によれば関節の損傷部分が軟骨で速やかに補填されるのみならず、その下部の本来骨が形成されるべき部分の骨も修復され、関節の構造のより正常に近い状態が修復され、損傷を受けた関節をより迅速に、より完全な状態に修復される。

このことの果たす社会的意義は極めて大きい。例えば、スポーツをすることにより関節に障害を受けることがあり、外科手術によって軟骨や骨の一部あるいは全部を切除することがある。また、ますます進んでいく高齢化社会においては、膝、肘、肩などのあらゆる関節の軟骨及び骨部がすり減ったり、欠いた人が増えてくると懸念されている。これらの人々に対して、コラーゲン（又はコラーゲンペプチド）とグルコサミン塩とムコ多糖類（又はウロン酸）の３成分を併用投与することにより、関節の正常な構造と機能を回復させ得ることはとても意義深い。

以上のように、本発明は、コラーゲン（又はコラーゲンペプチド）とグルコサミン塩とムコ多糖類（又はウロン酸）の３成分を併用投与することによって、関節の損傷をより早期に回復させることができる経口関節傷害治療剤及び機能性食品（即ち、食品、飲料、飼料等）を提供するものである。

発明の開示

30 本発明は、上記の課題を解決するためになされたものであり、本発明の第１の目

的は、コラーゲン及びコラーゲンペプチドから選ばれた少なくとも1種と、アミノ糖と、ムコ多糖類及びウロン酸から選ばれた少なくとも1種を含有することを特徴とする経口関節傷害治療剤又は機能性食品である。特に、コラーゲン及び／又はコラーゲンペプチドと、アミノ糖と、ムコ多糖類及び／又はウロン酸を、それぞれ10～100：10～100：5～40の割合（重量比、以下同様）で含有する経口関節傷害治療剤又は機能性食品が好適である。

また、本発明の第2の目的は、コラーゲン及び／又はコラーゲンペプチドと、アミノ糖と、ムコ多糖類及び／又はウロン酸を、それぞれ10～100：10～100：5～40の割合で配合することからなる経口関節傷害治療剤又は機能性食品の製造方法である。

図面の簡単な説明

図1は、関節の軟骨及び骨の修復状況を示す模式図で、対照群の場合を示す。

図2は、関節の軟骨及び骨の修復状況を示す模式図で、グルコサミン塩単独投与の場合を示す。

図3は、関節の軟骨及び骨の修復状況を示す模式図で、コラーゲンペプチド単独投与の場合を示す。

図4は、関節の軟骨及び骨の修復状況を示す模式図で、コラーゲンペプチドとグルコサミン塩を投与した場合を示す。

図5は、関節の軟骨及び骨の修復状況を示す模式図で、コラーゲンペプチドとグルコサミン塩とコンドロイチン硫酸を併用投与した場合を示す。

図6は、試験例2における関節の軟骨及び骨の修復状況を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

本発明で使用されるコラーゲンに関し、その種類（Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型等）及び由来（動物種、部位等）は特に限定されず、種々のコラーゲンを使用することができる。好適には、原料が豊富であることから、牛、豚、鶏などの皮、骨、腱などに由来するⅠ型コラーゲンが使用される。また、牛、豚、鶏などの軟骨に由来するⅡ型コラーゲンが使用される。

本発明で使用されるコラーゲンペプチドは、上記のコラーゲンを加水分解して得

られたペプチドであり、例えば、コラーゲンをコラーゲナーゼなどの蛋白質分解酵素を用いて加水分解したものや酸又はアルカリの存在下にコラーゲンを加熱又は加水分解したものなどが例示できる。係る加水分解法は既に公知であり、また得られたコラーゲンペプチドの精製・分画法も公知であり、当業者に知悉されている。

- 5 係るコラーゲンペプチドの分子量は特に限定されないが、生体への吸収性の点から、平均分子量が約 10, 000 又はそれ以下、好ましくは約 4, 000 又はそれ以下のものが使用される。

なお、コラーゲンとコラーゲンペプチドを併用してもよい。

- 10 本発明において使用されるアミノ糖としては、例えば、グルコサミン、ガラクトサミンなどが例示される。これらのアミノ糖は塩であってもよく、例えば、塩酸塩、硫酸塩などが例示される。また、当該アミノ糖は化学的に修飾されていてもよく、例えば、N - アシル化やエステル化されたアミノ糖であってもよい。

- 15 より具体的には、グルコサミン、グルコサミン塩酸塩、グルコサミン硫酸塩、N - アセチルグルコサミン、ガラクトサミン、N - アセチルグルコサミン - 6 - 硫酸などが例示される。

- 20 本発明において使用されるムコ多糖類としては、例えば、酸性ムコ多糖類（例えば、ヒアルロン酸、ヒアルロノ硫酸、ヘパリン、コンドロイチン硫酸類、リゾチーム基質等）、中性ムコ多糖類が例示される。好ましくは、ヒアルロン酸、ヒアルロノ硫酸、コンドロイチン硫酸類（A ~ C）が使用される。塩を形成し得るムコ多糖類にあっては塩の形態であってもよい。

本発明において使用されるウロン酸としては、例えば、グルクロン酸、イズロン酸などが例示できる。ウロン酸は塩であってもよく、係る塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などが例示できる。

なお、ムコ多糖類とウロン酸を併用してもよい。

- 25 前記のコラーゲン及び／又はコラーゲンペプチドと、アミノ糖と、ムコ多糖類及び／又はウロン酸との配合比は効果を発現し得る限り特に限定されないが、好ましくはコラーゲン及び／又はコラーゲンペプチドと、アミノ糖と、ムコ多糖類及び／又はウロン酸は、それぞれ 10 ~ 100 : 10 ~ 100 : 5 ~ 40 の割合、より好ましくは 10 ~ 50 : 10 ~ 100 : 5 ~ 40 の割合で配合される。

- 30 本発明の経口関節傷害治療剤は、上記のコラーゲン及び／又はコラーゲンペプチ

ドと、アミノ糖と、ムコ多糖類及び／又はウロン酸の３成分を有効成分とするものであり、関節傷害の治療・予防を目的として経口投与（経鼻投与、経腸投与及び経粘膜投与をも含む）される。

投与に際しては、有効成分を経口投与に適した固体又は液体の医薬用無毒性担体
5 と混合して、慣用の医薬製剤の形態で投与され、このような製剤としては、例えば、
経口剤（例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の固形剤、溶液剤、懸濁剤、
乳剤等の液剤、凍結乾燥製剤など）、吸入剤、坐薬、経腸輸液等が挙げられ、これら
の製剤は製剤上の常套手段により調製することができる。上記の医薬用無毒性担体
10 としては、例えば、グルコース、乳糖、ショ糖、澱粉、マンニトール、デキストリン、
脂肪酸グリセリド、ポリエチレングリコール、ヒドロキシエチルデンプン、エチレングリコール、
ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アミノ酸、アルブミン、水、生理食塩水等が挙げられる。また、必要に応じて、安定化剤、滑剤、
湿潤剤、乳化剤、結合剤等の慣用の添加剤を適宜添加することができる。

本発明の関節傷害治療剤において、有効成分の投与量は、患者の年齢、体重、症
15 状、疾患の程度、投与スケジュール、製剤形態等により、適宜選択・決定されるが、
例えば、１日当たり 0.1 g～10 g 程度とされ、１日数回に分けて投与してもよい。

また、本発明の機能性食品は、前記のコラーゲン及び／又はコラーゲンペプチド
と、アミノ糖と、ムコ多糖類及び／又はウロン酸の３成分を含有することからなる。
なお、本明細書において、機能性食品とは、通常の食品、飲料、菓子類、飼料など
20 を含む概念である。

当該機能性食品は、そのまま、又は種々の栄養分を加えて、若しくは飲食品中に
含有せしめて、関節傷害の治療及び予防に有用な機能性食品（又は食品素材）とし
て食される。例えば、上述した適当な助剤を添加した後、慣用の手段を用いて、食
用に適した形態、例えば、顆粒状、粒状、錠剤、カプセル、ペースト等に成形して
25 食用に供してもよく、また種々の食品（例えば、ハム、ソーセージ等の食肉加工食
品、かまぼこ、ちくわ等の水産加工食品、スナック菓子等の菓子類、パン類、バター、
粉乳等の乳製品、豆腐、油揚げ等の大豆製品など）に添加して使用されたり、
水、果汁、牛乳、清涼飲料等の飲物に添加して使用してもよい。また、動物用の飼
料（ペットフードなどを含む）に、コラーゲン及び／又はコラーゲンペプチドと、
30 アミノ糖と、ムコ多糖類及び／又はウロン酸を含有させた形態であってもよい。

係る機能性食品の形態における摂取量は、年齢、体重、症状、疾患の程度、食品の形態等により、適宜選択・決定され、例えば、1日当たり0.1g～10g程度とされるが、多量に摂取しても生体に悪影響を与えない利点を有することから、それ以上の量を摂取してもよい。

5

産業上の利用可能性

本発明の経口関節傷害治療剤及び機能性食品は、コラーゲン及びコラーゲンペプチドから選ばれた少なくとも1種と、アミノ糖と、ムコ多糖類及びウロン酸から選ばれた少なくとも1種とを含有することからなり、3者の相乗作用により、関節の軟骨のみならず骨が受けた損傷をも治癒することができる。このように、軟骨部分だけではなく、骨の部分まで早期に修復（回復）されるので、強度的にもより強く、より完全な治癒状態に早く戻すことができるという格別の効果を奏する。

10

実施例

以下、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明は係る例に限定されるものではない。

15

試験例 1

本発明の関節傷害治療の概念を図1～5に示す。

当該図は、動物の関節に軟骨を通し骨に通じる穴をあけて欠損部を作成し、係る処理をした動物に、水（コントロール）、グルコサミン塩単独、コラーゲンペプチド単独、グルコサミン塩+コラーゲンペプチド、並びにコラーゲンペプチド+グルコサミン塩+コンドロイチン硫酸からなる組成物を摂取させたときの傷害の治癒状態を模式的に示したものである。

20

図1は、水を投与したコントロール群の場合で、組織は回復せず、欠損部は埋まっていないことが多い。一方、埋まっている場合でも本来存在すべきではない繊維組織で占められていることが多い。

25

図2は、グルコサミン塩を単独を投与した場合で、欠損部は軟骨または軟骨と繊維組織で埋まり、水を投与していた対照群に比べると、とりあえず何らかの組織によって空間が埋められている点で優れている。しかしながら、軟骨または軟骨と繊維組織で埋まっているので、十分な物理的強度は得られず、力学的な負荷が継続し

30

て与えられるとせっかく修復した組織は再度剥離したり欠損する 경우가多く、完全な修復に至っていない。

一方、図3は、コラーゲンペプチドを投与した場合で、同時期においても軟骨部の下に少量ではあるが骨が現れ、グルコサミン単独投与の場合の軟骨のみの修復とは異なり、やや強度の強い状況を呈す。しかしながらその強度は正常な関節の強度に比べるとかなり弱い。

他方、図4は、コラーゲンペプチド及びグルコサミン塩を投与した場合で、軟骨部の下により多量の骨が形成されるものの、その量は十分とは言えず、その強度は正常な関節の強度に比べるとまだ弱い。

それに対して、図5は、コラーゲンペプチドとグルコサミン塩とコンドロイチン硫酸の3成分を併用投与した場合で、軟骨部の下により多量の骨が形成され、正常部位（非欠損部）に近い構造に修復される。結果的に、治療した関節は必要且つ十分な強度を発揮する。

15 試験例2

ウサギ関節欠損部の治療試験

(1)コラーゲンペプチドの調製

試験に供したコラーゲンペプチドを、以下のように調製したが、これに限定されるものではない。

原料の鶏足（ブロイラー由来）を10倍量の希塩酸中で、24時間以上攪拌処理し、脱灰と酸膨潤を行った。そして、十分に流水洗浄した後、約2倍量の温水で抽出し、濾過した。濾液をイオン交換樹脂処理し、更に、エキス分10%以上になるまで濃縮した。この濃縮液を蛋白質分解酵素で、50℃、1-2時間処理し、加熱失活させた。更に、エキス分25-30%になるまで濃縮し、スプレードライヤーで乾燥して粉末状のコラーゲンペプチドを得た。

(2)試験方法

ウサギの膝関節に軟骨を通して骨に通じる穴をドリルであけて関節に損傷を有する実験動物を作成した。そして、実験動物に組成の異なる5種類の溶液を3週間連日飲ませた。

(A)水（対照群）、

(B)グルコサミン塩酸塩 (1g/日) を含む水溶液、
(C)コラーゲンペプチド (1g/日) を含む水溶液、
(D)グルコサミン塩酸塩 (1g/日) 及びコラーゲンペプチド (1g/日) の 2 成分を含む水溶液。

- 5 (E)グルコサミン塩酸塩 (1g/日) 及びコラーゲンペプチド (1g/日) 及びコンドロイチン硫酸 (0.05g/日) の 3 成分を含む水溶液。

3 週間後にウサギの膝関節を切開し、欠損作成部位の修復度合いを観察すると共に、修復部の組織を顕微鏡下で観察した。図 6 に修復状態を模式的に示した。

- 10 なお、軟骨部を他の組織と区別するために、通常の HE 染色に加え、サフラニン-O 染色及びアルシアンブルー染色を行い (サフラニン-O 染色及びアルシアンブルー染色は、軟骨組織特有のプロテオグリカンやグリコサミノグリカンを特異的に染色する)、欠損部分に生じた軟骨の厚さを測定した。

- そして、図 6 に示すように、正常部位 (欠損させてない部分) の軟骨の厚さと、欠損部分に生じた軟骨の厚さの割合を計算して関節治癒係数として表した。したがって、関節治癒係数が 1 に近いほど、関節の損傷は正常により近い状態に修復していることを示す (完全に元に戻れば、1 となる)。
- 15

(3)結果

- (a) 3 週間後、水を投与した対照群では、欠損部分はまだまだ修復しておらず、空隙として残っていた。結果的として、治癒していなかった。
- 20 (b)グルコサミン塩単独、コラーゲンペプチド単独、グルコサミン塩とコラーゲンペプチドを併用、並びに、グルコサミン塩とコラーゲンペプチドとコンドロイチン硫酸の 3 成分を併用投与した群では、3 週間後には欠損部分は修復されていた。

- グルコサミン塩単独、コラーゲンペプチド単独、グルコサミン塩とコラーゲンペプチド、並びに、グルコサミン塩及びコラーゲンペプチドとコンドロイチン硫酸の 3 成分を併用投与した群について、測定した関節治癒係数の結果を表 1 に示す。
- 25

グルコサミン塩単独投与群では、骨は全く形成されなかった。

コラーゲンペプチド単独投与群では、形成された骨の量は少なく、逆に、生じた軟骨の量は、正常及びコラーゲンとグルコサミンの併用投与群に比べて多くなっていた。そして、関節治癒係数は 1.72 と正常値 1 に比べて、より大きな値であった。

- 30 また、コラーゲンとグルコサミンの投与群では、コラーゲンペプチド単独投与群

と比較して、関節治癒係数は 1.45 とより 1 に近似しているものの完全な修復とは言えなかった。

ところが、コラーゲンとグルコサミンとコンドロイチン硫酸の 3 成分の併用投与群では関節の損傷が関節治癒係数 1.11 とほぼ正常な状態に修復していることが確認された。

また、コラーゲンペプチドとグルコサミン塩とコンドロイチン硫酸の 3 成分の併用投与群では、修復した軟骨の下部に正常な関節に近い量の骨が再生されており、正常関節と同様の強度を早期に回復できると考えられた。

表 1

投与内容	関節治癒係数
グルコサミン塩投与群	1.98 ^a
コラーゲン投与群	1.72 ^{a,b}
コラーゲン+グルコサミン投与群	1.45 ^b
コラーゲン+グルコサミン +コンドロイチン硫酸投与群	1.11 ^c

上付き文字の異なる群間の差は統計的に有意である。
($p < 0.01$, Mann-Whitney U test による)

10

試験例 3

上記例と同様の方法で、コラーゲンペプチドとグルコサミン塩酸塩とコンドロイチン硫酸の比率を 10 : 100 : 5 にした水溶液、ならびに 100 : 10 : 5 にした水溶液についても試験したところ、試験例 2 の併用投与の例と同様に関節の損傷がより正常に近い形で修復していることが確認された。

15

実施例 1

コラーゲンペプチド	100 mg
グルコサミン塩酸塩	100 mg

コンドロイチン硫酸	1 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	5 m g
コーンスターチ	2 0 m g
乳糖	7 5 m g

- 5 常法に準じ、上記の組成からなる混合物を、打錠成型し、錠剤を得た。

実施例 2

	コラーゲンペプチド	1 0 0 m g
	グルコサミン塩酸塩	1 0 0 m g
10	ヒアルロン酸	1 0 m g
	ステアリン酸マグネシウム	5 m g
	コーンスターチ	2 0 m g
	乳糖	7 5 m g

常法に準じ、上記の組成からなる混合物を、打錠成型し、錠剤を得た。

15

実施例 3

	コラーゲンペプチド	1 5 0 m g
	グルコサミン塩酸塩	5 0 m g
	コンドロイチン硫酸	1 0 m g
20	ステアリン酸マグネシウム	5 m g
	乳糖	9 5 m g

常法に準じ、上記の組成からなる混合物を、ゼラチン硬カプセルに充填し、カプセル剤を得た。

25 実施例 4

天然果汁（濃縮果汁還元）に、当該果汁 2 0 0 m l 当りコラーゲンペプチド 5 0 0 m g 及びグルコサミン塩酸塩 5 0 0 m g 及びコンドロイチン硫酸 2 5 m g の割合で混合した後、常法に準じて殺菌し、アセプティック包装して、果汁製品を得た。

30 実施例 5

ウインナソーセージ用練り肉に、当該練り肉 15 g 当りコラーゲンペプチド 200 mg 及びグルコサミン塩酸塩 200 mg 及びコンドロイチン硫酸 40 mg の割合で混合した後、常法に準じてソーセージケーシングに充填し、燻煙し、殺菌し、冷却後に包装し、ウインナソーセージを得た。

5

実施例 6

当該練り肉 15 g 当りコラーゲンペプチド 250 mg 及びグルコサミン塩酸塩 150 mg 及びコンドロイチン硫酸 100 mg の割合で混合する以外は実施例 5 と同様にしてウインナソーセージを得た。

10

実施例 7

ニワトリ胸骨軟骨（通称、ヤゲン軟骨）150 g に水 1000 ml を加え、タマネギ、ニンジン、パセリ、セロリ、ショウガなどの香味野菜、及び粒コショウを加えて、煮立て、弱火にて 3 時間加熱した。冷却後、ストレーナーで濾過し、塩、コ
15 ショウで調味し、トリスープを得た。当該スープ 200 ml 当りコラーゲンペプチド 300 mg 及びグルコサミン塩酸塩 300 mg 及びコンドロイチン硫酸 30 mg の割合で混合した後、常法に準じて殺菌し、アセプティック包装して、スープ製品を得た。

20 実施例 8

鶏肉（練り上がり原料混合物 100 重量部当たり 40 部）をサイレントカッターにて、直径 5 mm 以下の肉塊になるように細挽し、これに氷（20 部）、ソルビトール（9.1 部）、小麦粉（10 部）、植物性蛋白質（5.3 部）、骨粉（5 部）、食塩（1 部）、コラーゲン（1 部）、グルコサミン（7.5 部）、コンドロイチン硫酸（0.4
25 部）、調味料（0.5 部）、重合リン酸塩（0.2 部）を加え、ドウを調製した。次いで、このドウを厚さ 1 cm の板状に成形し、長辺 10 cm、短辺 1.5 cm のサイズに切断し、120℃に設定したコンベクション・オーブン（CM6、Rational 社）で焼成し、冷却することにより、飼料を得た。

請求の範囲

1. コラーゲン及びコラーゲンペプチドから選ばれた少なくとも1種と、アミノ糖と、ムコ多糖類及びウロン酸から選ばれた少なくとも1種を含有することを特徴とする経口関節傷害治療剤又は機能性食品。
5
2. コラーゲン及び／又はコラーゲンペプチドと、アミノ糖と、ムコ多糖類及び／又はウロン酸を、それぞれ10～100：10～100：5～40の割合で含有する請求項1記載の経口関節傷害治療剤又は機能性食品。
3. アミノ糖が、グルコサミン及び／又はガラクトサミン又はそれらの塩である
10 請求項1又は2記載の経口関節傷害治療剤又は機能性食品。
4. ムコ多糖類が、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸及び／又はヒアルロノ硫酸である請求項1又は2記載の経口関節傷害治療剤又は機能性食品。
5. ウロン酸が、グルクロン酸及び／又はイズロン酸である請求項1又は2記載の経口関節傷害治療剤又は機能性食品。
- 15 6. コラーゲン及び／又はコラーゲンペプチドと、アミノ糖と、ムコ多糖類及び／又はウロン酸を、それぞれ10～100：10～100：5～40の割合で配合することからなる経口関節傷害治療剤又は機能性食品の製造方法。

図 1

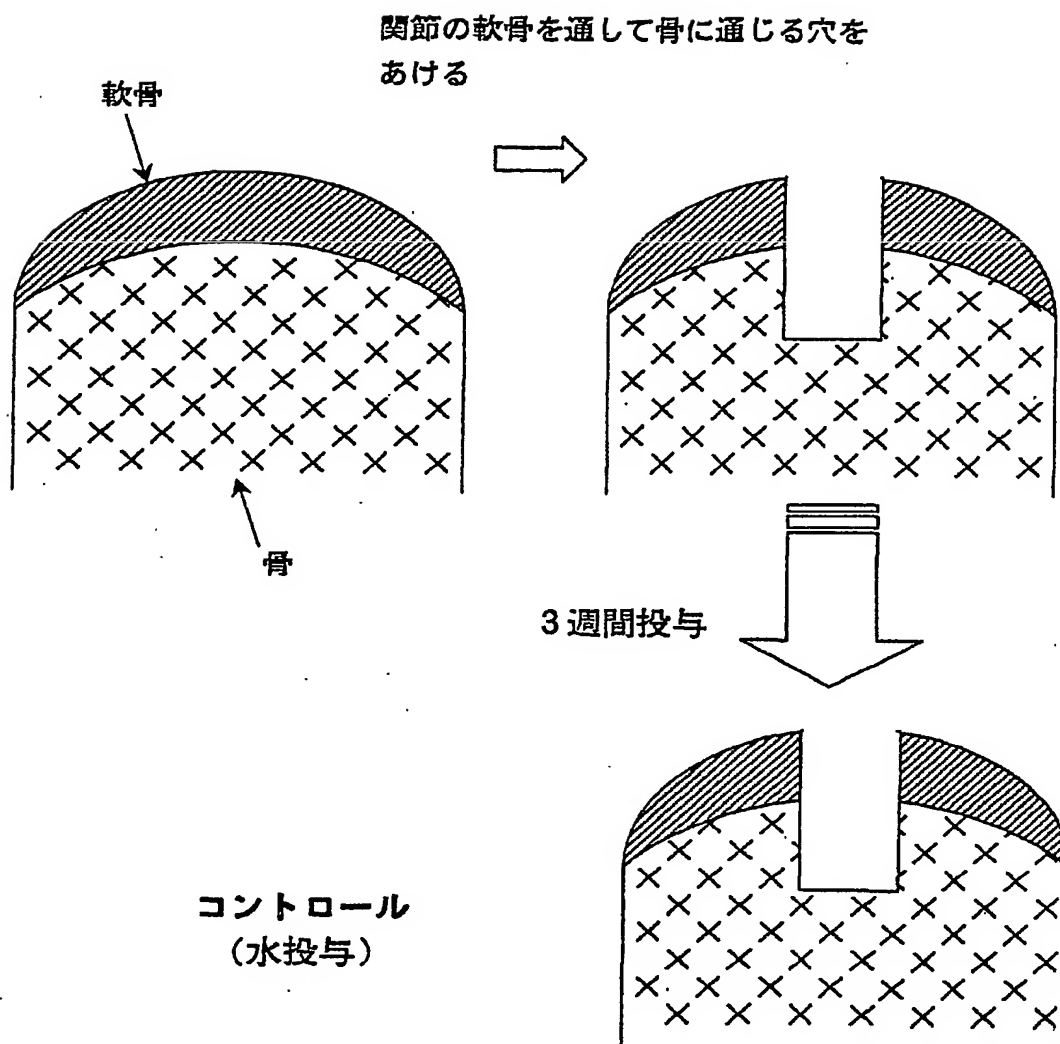


図 2

グルコサミン塩単独投与

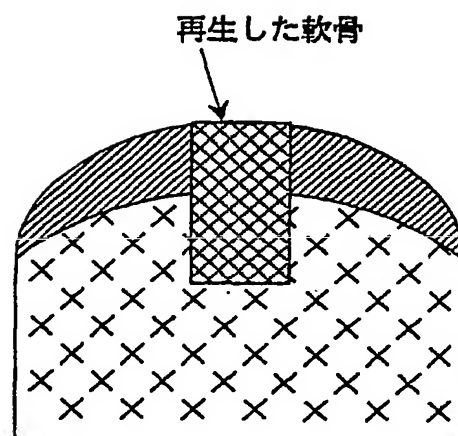


図 3

コラーゲンペプチド単独投与

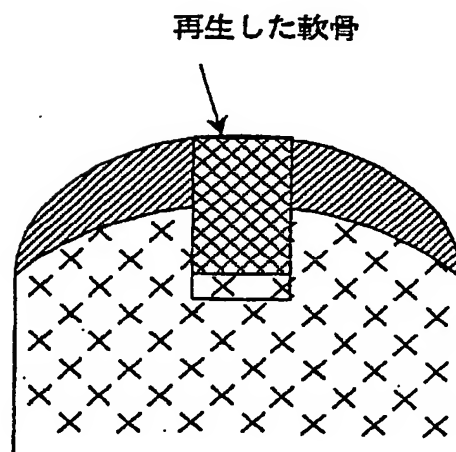


図 4

グルコサミン塩
+
コラーゲンペプチド
併用投与

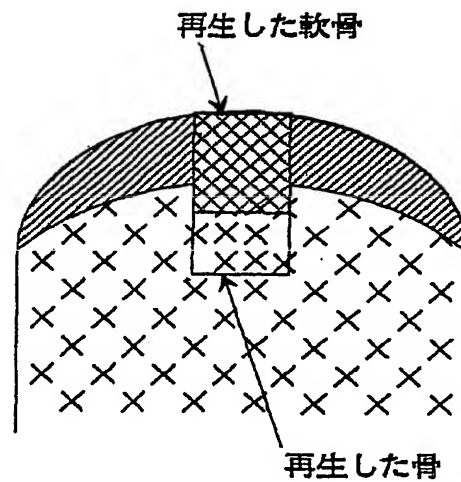


図 5

グルコサミン塩
+
コラーゲンペプチド
+
コンドロイチン硫酸
併用投与

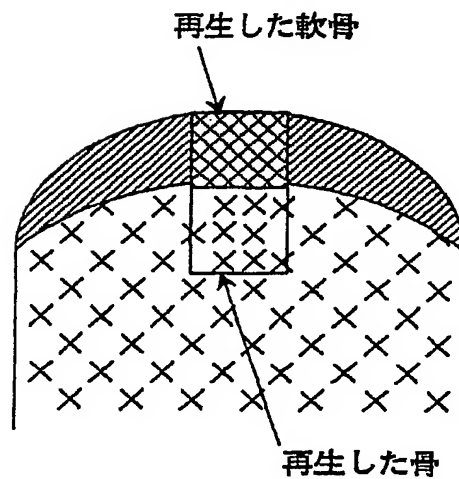
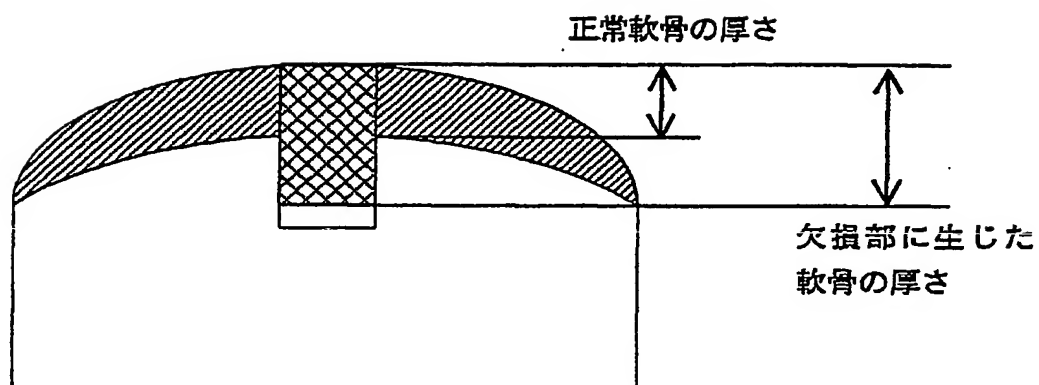


図 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05465

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K38/17, 38/00, 31/7008, 31/7012, 31/726, A61P19/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K38/17, 38/00, 31/7008, 31/7012, 31/726, A61P19/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/62459 A1 (Nutramax Laboratories, Inc.), 09 December, 1999 (09.12.99), Full text & EP 1083929 A1 & JP 2002-516829 A	1-6
Y	WO 98/27988 A1 (Nutramax Laboratories, Inc.), 02 July, 1998 (02.07.98), Full text & AU 9856221 A1	1-6
Y	WO 94/22453 A1 (Nutramax Laboratories, Inc.), 13 October, 1994 (13.10.94), Full text & JP 9-503197 A & EP 693928 A2	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 September, 2002 (17.09.02)Date of mailing of the international search report
08 October, 2002 (08.10.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05465

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98/44929 A1 (Richardson Labs, Inc.), 15 October, 1998 (15.10.98), Full text & JP 2001-524080 A & EP 991413 A1	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K38/17, 38/00, 31/7008, 31/7012, 31/726,
A61P19/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K38/17, 38/00, 31/7008, 31/7012, 31/726,
A61P19/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992

日本国公開実用新案公報 1971-1992

日本国登録実用新案公報 1994-1996

日本国実用新案登録公報 1996-2002

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/62459 A1 (Nutramax Laboratories, Inc.) 1999.12.09 全文 & EP 1083929 A2 & JP 2002-516829 A	1-6
Y	WO 98/27988 A1 (Nutramax Laboratories, Inc.) 1998.07.02 全文 & AU 9856221 A1	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.09.02

国際調査報告の発送日

08.10.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岩下 直人

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6612

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 94/22453 A1 (Nutramax Laboratories, Inc.) 1994. 10. 13 全文 & JP 9-503197 A & EP 693928 A2	1-6
Y	WO 98/44929 A1 (Richardson Labs, Inc.) 1998. 10. 15 全文 & JP 2001-524080 A & EP 991413 A1	1-6